VISIT…

Академия наук Молдавской ССР

# Тезисы докладов II Всесоюзного коллоквиума по химии индольных соединений

Кишинев · 1967

Академия наук Молдавской ССР

Институт химии

Посвящается 50-летию
Советского государства

# ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
# II ВСЕСОЮЗНОГО КОЛЛОКВИУМА
# ПО ХИМИИ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ответственный редактор
действительный член АН МССР Г.В.Лазурьевский

Редакционно-издательский отдел
Академии наук Молдавской ССР

Кишинев • 1967

Сборник представляет собрание тезисов докладов на Второе Всесоюзном коллоквиуме по химии индольных соединений. Первый коллоквиум по этой проблеме проводился в 1963 году. Такие совещания специалистов по сравнительно узкому разделу органической химии создаются в связи с возросшим интересом к производным индола как в части их строения, химических и фармакологических свойств, так и из-за важной роли этих веществ в жизнедеятельности организмов.

В Институте химии Академии наук Молдавской ССР ведутся систематические исследования природных и синтетических индольных ($\beta$-карболиновых) соединений, а это явилось благоприятной почвой для организации специализированных коллоквиумов в Кишиневе.

## О НАПРАВЛЕНИИ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛГИДРАЗОНОВ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ КЕТОНОВ

Л.А.Аксанова, Н.Ф.Кучерова, Л.Н.Шаркова, Б.А.Загоревский

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Циклизация по Фишеру арилгидразонов несимметричных гетероциклических кетонов теоретически может идти в двух направлениях с образованием изомеров, отличающихся местом расположения гетероатома. Циклизация первичных и вторичных арилгидразонов пятичленного серусодержащего кетона – тиофанона-3 идет с образованием 4H-2,3-дигидротиено[3,2-в]индолов, т.е. соединений, в которых атом серы связан непосредственно с $\beta$-атомом индольного цикла.

Строение полученных веществ доказано данными УФ-спектров и встречным синтезом продуктов восстановительного обессеривания.

В результате индолизации арилгидразонов тиепанона-4 также был получен только один ряд изомеров строения I,3,6H-4,5-дигидротиепино[4,3-в]индола, в которых атом серы расположен несимметрично относительно индольного цикла.

Арилгидразоны 5,5-диоксотиепанона-4 циклизуется с образованием другого ряда изомеров, а именно 6H-I,2,4,5-тетрагидротиепино[5,4-в]индолов, в которых $SO_2$-группа занимает симметричное положение по отношению к индольному циклу. Строение продуктов циклизации доказано спектрами ПМР. Таким образом, характер гетероатома в циклических кетонах оказывает существенное влияние на направление циклизации их арилгидразонов по реакции Фишера.

## ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА СОДЕРЖАНИЕ АТФ, АДФ, ОКИСЛЕННОЙ И ВОССТАНОВЛЕННОЙ ФОРМ НАД В МЫШЦЕ СЕРДЦА

А.И.Басаева, И.Н.Пидевич, М.Ф.Вялых

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Известно, что серотонин вызывает рефлекторную брадикардию и гипотензию через 3,5–4 секунды после введения в полость левого желудочка сердца. Целью данной работы явилось изучение влияния серотонина в дозах, вызывающих выраженное изменение деятельности сердца, на содержание в миокарде адениловых и пиридиновых нуклеотидов.

Опыты ставили на наркотизированных кошках со вскрытой грудной клеткой. Серотонин в дозах 20–100 мкг вводили в полость левого желудочка сердца с помощью полиэтиленового катетера, проведенного через левую подключичную артерию и восходящую аорту. Сердце брали на 3-й секунде и на 10-й секунде (максимум рефлекса) после введения серотонина щипцами Волленбергера, охлажденными в жидком азоте. Для определения АТФ, АДФ, $НАД^+$, $НАД \cdot H_2$ использовали левый желудочек сердца. Проведенные опыты показали, что серотонин уже в дозе 20 мкг через 3 секунды после введения вызывает увеличение содержания $НАД^+$ (с 395,8±20,06 в норме до 451,8±21,8 мкг/г влажного веса ткани). Увеличение дозы до 100 мкг не приводит к дальнейшему возрастанию $НАД^+$. Содержание $НАД^+$ на 10-й секунде (максимум рефлекса) остается таким же, как на 3-й секунде. Содержание $НАД \cdot H_2$ под влиянием серотонина существенно не изменяется (норма 168,1±26,6 мкг/г влажного веса ткани). Следовательно, рост $НАД^+$ не связан с окислением восстановленной его формы и может быть обусловлен либо увеличением синтеза $НАД^+$, либо уменьшением его распада.

Серотонин в дозе 20 и 100 мкг через 3 секунды не изменяет содержания АТФ (норма 3,35±0,84 мкМ/г влажного веса ткани). На 10-й секунде серотонин увеличивает содержание АТФ (4,24±0,33). Содержание АДФ под влиянием серотонина незначительно уменьшается (0,85±0,18 мкМ в норме и на 10-й секунде от 100 мкг 0,67±0,12 мкМ - различие статистически недостоверно).

Полученное увеличение содержания АТФ на максимуме брадикардии могло явиться результатом вызываемого серотонином



рефлекторного выделения ацетилхолина. Известно, что введение ацетилхолина, а также раздражение блуждающего нерва (по работам Л.М.Макаревич-Гальпериной (1946); М.Е.Райскиной (1951)) приводит к увеличению содержания АТФ в сердце. Для проверки этого предположения нами была проведена серия опытов с атропином. Атропин (1,5 мк/г в/в) не вызывает изменений в содержании АТФ и АДФ в сердце. На фоне атропина серотонин в дозе 100 мкг не изменяет на 10-й секунде содержания АТФ (3,38±±0,55) и АДФ (0,76±0,12).

Полученные данные свидетельствуют о том, что серотонин увеличивает содержание АТФ не в результате прямого влияния на миокард, а опосредованно через выделение ацетилхолина.

## ОБ ИЗБИРАТЕЛЬНОМ ТОРМОЖЕНИИ α-ЗАМЕЩЕННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ТРИПТАМИНА ФЕРМЕНТАТИВНОГО ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ СЕРОТОНИНА

В.З.Горкин, Л.В.Татьяненко, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов

(Институт биологической и медицинской химии АМН СССР; Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе; Институт химии природных соединений АН СССР, Москва)

Настоящая работа была предпринята с целью изыскания ингибиторов митохондриальной моноаминоксидазы, избирательно тормозящих ферментативное дезаминирование серотонина в условиях опытов in vitro и in vivo.

Было исследовано 18 производных α-метилтриптамина in vitro. Обнаружено, что индопан (хлоргидрат-α-метилтриптамина) наиболее избирательно и эффективно тормозит окислительное дезаминирование серотонина митохондриальной моноаминокондазой печени крысы (по сравнению с тирамином и триптамином).

В условиях опытов in vivo индопан сохраняет способность избирательно тормозить дезаминирование серотонина в тканях печени и мозга.

При исследовании действия индопана, 1,α-диметилтриптамина и L-α-глутамил-α-метилтриптамина в условиях опытов in vivo обнаружено соответствие полученных результатов с данными исследований, проведенных in vitro.

Обнаружены видовые различия в чувствительности к торможению индопаном реакции дезаминирования серотонина или тирамина митохондриальными МАО печени крыс, быка в условиях опытов in vitro.

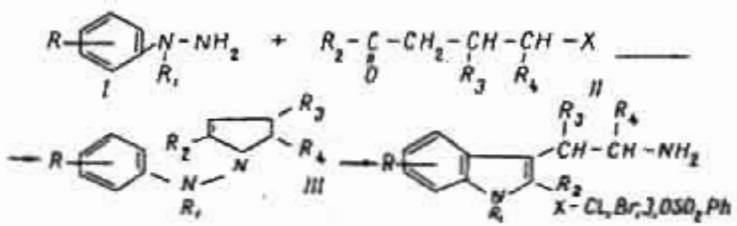
Митохондриальная МАО печени человека по чувствительности к тормозящему действию l - $\alpha$ -глутамил- $\alpha$ -метилтриптамина очень близка к МАО митохондрий печени крыс in vitro.

## НОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ СКЕЛЕТ ТРИПТАМИНА, ГОМОТРИПТАМИНА И ЭЗЕРИНА

Х.Н.Грандберг, Т.А.Иванова, Н.Н.Аконина, Т.Н.Зуннова, А.Г.Ярцев, В.Н.Привольский

(Сельскохозяйственная академия им.К.А.Тимирязева, Москва)

Исследовалась реакция между ароматическими гидразинами и карбонильными соединениями, содержащими в $\gamma$- и $\delta$-положении функцию, обладающую алкилирующими свойствами. В результате одностадийного процесса образуются соединения со скелетом триптамина



Реакция протекает при кипячении компонент в водно-спиртовой среде, выхода достигает 85%.

Существо реакции, по нашему мнению, заключается в том, что ароматический гидразин реагирует с карбонильным соединением с образованием гидразона, далее циклизующегося в II и затем претерпевающего перегруппировку типа распада Фишера с образованием триптамина.

В случае $\gamma$-галоидкарбонильного соединения, имеющего в $\alpha$-положении к карбонильной группе какой-либо заместитель, замыкания индольного кольца произойти не может, и образуется дигидроазепиновая система.

2- и 4-пиридилгидразины дают соответствующие азаиндолы с высокими выходами.



## ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИИНДОЛА

А.Н.Гринев, В.И. Шведов, Е.А.Панишева

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе, Москва)

Производные 2-метил-3-карбэтокси-5-оксиндола представляют определенный интерес как в плане химических, так и особенно биологических исследований. Достаточно отметить, что среди этих соединений обнаружены вещества, обладающие гипотензивным эффектом. Одно из них (димекарбин) утверждено Фармакологическим комитетом в качестве средства для лечения гипертонической болезни.

В последнее время нами продолжено изучение химических свойств 2-метил-3-карбэтокси-5-оксиндолов. При действии на натриевые производные 5-оксиндолов соответствующих галоидпроизводных получены О-алкильные, О-диалкиламиноалкильные производные, а также индолил-5-оксиуксусные кислоты. Сплавлением производных 3-карбэтокси- 5-оксиндола с едкими щелочами с высоким выходом получены недоступные ранее замещенные индолил-3-карбоновые кислоты. Последние при нагревании до температуры плавления были превращены с выходом, близким к количественному, в производные 5-оксиндола со свободным от заместителей $\beta$ -положением. Аминометилирование I-арил-2-метил-5-метоксиндолов приводит к производным гramина. В результате взаимодействия иодметилатов замещенных грамминов с цианистым калием получены нитрилы соответствующих индолилуксусных кислот, а восстановлением нитрилов - I-арил-2-метил-5-метокситриптамины. Предварительное исследование реакций замещения в ряду 2-метил-3-карбэтокси-5-метоксиндола на примере реакции нитрования показало, что при этом преимущественно образуются 4-нитропроизводные.

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 1,2-ДИМЕТИЛ-3-КАРБЭТОКСИ-5-ОКСИИНДОЛА, МЕЧЕНОГО $C^{14}$

А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Ф.А.Трофимов, К.С.Пядурский
В.И.Бырихин

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе; Институт медицинской радиологии АМН СССР,Москва)

В настоящее время 1,2-диметил-3-карбэтокси-5-оксииндол разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР для медицинского применения под условным названием "димекарбин" в качестве средства для лечения гипертонической болезни. С целью изучения особенностей его всасывания, распределения и превращения в организме, исходя из радиоактивного 1,3-$C^{14}$-ацетоуксусного эфира, по реакции Неницеску был получен меченный $C^{14}$-димекарбин.

Фармакологические исследования, проведенные на крысах линии Август, показали, что $C^{14}$-димекарбин при однократном введении в желудок в дозе 40 мг/кг (уд. активн. 1,25 микрокюри) в основном задерживается в кишечнике и полностью покидает его через 48 часов. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается в кровь и равномерно распределяется в большинстве тканей организма (поджелудочная, щитовидная железы, семенники, костная ткань, сердце и др.). Наибольшее содержание $C^{14}$-димекарбина отмечено в печени, почках и легких. К концу третих суток он почти полностью выводится из организма. Выделяется $C^{14}$-димекарбин главным образом с каловыми массами и мочой. Специальными исследованиями показано, что с мочой димекарбин выделяется в неизмененном виде.



## О ЗАВИСИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИНДОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

П.Г.Жеребченко, Т.Г.Зайцева, Л.М.Морозовская, Н.Н.Суворов

( Военно-медицинская ордена Ленина Академия им. С.М.Кирова, Ленинград; Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С.Орджоникидзе, Москва)

Ранее нами было показано наличие строгой зависимости сосудосуживающего эффекта индолилалкиламинов от их химического строения. В частности, установлено, что введение в 5-е положение индольного кольца триптамина заместителей в виде галоидов, метильной, окси- или метоксигрупп приводит к усилению, а в 4,6 и 7-е положения резкому ослаблению сосудосуживающего действия.

В настоящей работе ставилось две задачи:

1. Выяснить особенности влияния индолилалкиламинов в зависимости от строения на некоторые показатели функции ЦНС.

2. Изучить активность некоторых эфиров серотонина и ряда индолилалкильных производных, не имеющих в своей структуре характерной для индолилалкиламинов аминоэтильной боковой цепи.

В опытах на кроликах исследовалось влияние отличающихся между собой по сосудосуживающему действию 5-хлор и 4-хлортриптамина на биоэлектрическую активность коры головного мозга. 5-Хлортриптамин оказывал действие, аналогичное описанному ранее другими авторами (М.Д.Машковский, Л.Ф.Рощина и др.) при изучении ими 5-окси- и 5-метокситриптамина. В дозе 15 мг/кг при внутрибрюшинном введении он вызывал резкое угнетение электрической активности коры головного мозга, особенно выраженное в сенсомоторной и слуховой областях. В зрительной области через 30 минут после введения препарата были зарегистрированы медленные волны. Через 60 минут наступило почти полное восстановление ЭЭГ. Примененный в тех же дозах 4-хлортриптамин заметно не влиял на биоэлектрическую активность мозга.

В опытах на мышах изучалось сосудосуживающее действие триптамина и его производных (4-хлор-, 5-хлор-,

6-хлор- и 7-хлортриптамина) при внутричерепном их введении. О сосудосуживающем эффекте препаратов судили по их влиянию на величину кровопотери, вызванную у мышей отсечением кончика хвоста. Как и при внутрибрюшинном применении, наиболее сильно изменялся этот показатель после введения мышам 5-хлортриптамина. Эффективность триптамина и особенно остальных его хлорзамещенных производных была ниже. Важным является то обстоятельство, что сосудосуживающее действие упомянутых препаратов, вводимых в тех же дозах (эквимолекулярно 10 мг/кг триптамина) внутрибрюшинно, было выражено значительно слабее. Это указывает на высокую чувствительность ЦНС к индолилалкиламинам и служит подтверждением ее роли в проявлении сосудосуживающего действия данной группы веществ.

При изучении фармакологических свойств эфиров серотонина (5-ацетил-, 5-изопропионил-, 5-никотиноил-, 5-изоникотиноил-, 5-бензоилокситриптамин, а также эфиры ортофосфорной кислоты и фенилуретана) и индолилалкильных производных обнаружилось, что первые из них независимо от строения обладают такой же активностью, как и исходное соединение - серотонин.

Индолилалкильные производные тиомочевины, гуанидина, соли Бунте и некоторые другие не влияли на тяжесть заболевании мышей. Это находит свое объяснение в результатах других наших опытов, в которых не обнаружено у данных препаратов заметного сосудосуживающего действия.

## СИНТЕЗ ИНДОЛОПОЛИТЕРПЕНОВ

Ким Хя Ок, Г.А.Толстиков, М.П.Ирисметов, М.И.Горяев

(Институт химических наук АН КазССР, Алма-Ата)

В продолжение ранее публиковавшихся работ по синтетическим превращениям политерпенов был осуществлен синтез индольных соединений на основе ди- и тритерпеновых кислот.

Впервые показано, что пентациклические 3-кето-тритерпены ряда олеанана могут быть введены в реакцию Фишера.

Так, на основе 18α(H)- и 18β(H)-3-кето-метилглицирретатов и метилолеанолата были получены метиловые эфиры [3,2]-



индоло-11-кето-олеан-12-ен-18β H-30-овой, [3,2]-индоло-11-кето-олеан-12-ен-18α H-30-овой, [3,2]-индоло-11-кето-олеан-12, 18-диен-30-овой, 5-нитро-[3,2]-индоло-11-кето-олеан-12-ен-18α H-30-овой, 5-метокси-[3,2]-индоло-11-кето-олеан-12-ен-18β H-30-овой и [3,2]-индоло-олеан-12-ен-28-овой кислот, а также [3,2]-индоло-олеан-11,13(18)-диен.

В этих же условиях из аллобетулона был получен с высоким выходом [3,2]-индоло-19,28-оксидо-олеанан.

Более трудно проходит реакция Фишера с производными 7-кето-С-дигидробаккаротана. На основе 7-кето-метилдигидробаккаротата и его 12-бром-производного были получены металловые эфиры [6,7]-индоло-дегидробаккаротиновой и [6,7]-индоло-12-бром-дегидробаккаротиновой кислот. Строение полученных соединений подтверждено данными микроанализов и электронными и инфракрасными спектрами.

## БИОСИНТЕЗ БРЕВИКОЛЛИНА

И.Компиш, З.Гроссманн

(Химический институт Словацкой Академии наук, Братислава, ЧССР)

И.В.Терентьева, Г.В.Лазурьевский

(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

Изучался биосинтез бревиколлина, главного алкалоида растения Carex brevicollis DC методом введения триптофана-2-$C^{14}$, натриевых солей пировиноградной-2-$C^{14}$ и муравьиной кислот и меченой глутаминовой кислоты. Во всех опытах был получен активный бревиколлин и установлено место локализации активности в его молекуле.

## КРИВЫЕ ДИСПЕРСИИ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ ОКСИИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ

И.Компиш, Т.Штицаи

(Химический институт Словацкой Академии наук, Братислава, ЧССР)

М.Шема, Р.Й.Шайн

(Отделение химии Пенсильванского государственного университета, Университета Парк (США)

Были измерены кривые ДОВ 15 оксииндольных алкалоидов.

В предлагаемой работе обсуждаются выводы относительно знаков и величины эффектов Коттона этих веществ.

## СИНТЕЗ 1-(АМИНОАЛКИЛ)ИНДОЛОВ ИЗ 1-АРИЛПИРАЗОЛИДИНОВ

А.Н.Кост, Л.А.Свиридова, Г.А.Голубева
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Соединения с активированной тройной С-С связью, присоединяясь к 1-арилпиразолидинам, образуют вещества, имеющие *N*-анилиноенаминную структуру. С помощью ИК- и ПМР-спектров показано, что последние имеют цис-строение.

Соединения *N*-анилиноенаминного типа под действием кислых агентов претерпевают перегруппировку типа реакции Фишера без потери молекулы аммиака с образованием 1-(3-аминоалкил)-индолов.

## СИНТЕЗ 4-ОКСИ- И 4-АМИНОИНДОЛОВ

А.Н.Кост, Л.Г.Третьякова
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Разработан способ синтеза 4-замещенных дигидрорезорцинов путем цианэтилирования кетонов с последующим алкоголизом и конденсацией по Клайзену. Взаимодействие дигидрорезорцинов с замещенными в ядре фенацилбромидами приводит к трикетонам, которые легко циклизуются в соответствующие 4-кетотетрагидробензофураны или с аммиаком (либо с первичными аминами) превращаются в 2-арил-4-кетотетрагидроиндолы. Совместное восстановление дигидрорезорцинов с нитрозоацетоуксусным эфиром (или с другими нитрозированными бета-дикарбонильными соединениями) приводит также непосредственно к незамещенным у азота 4-кетотетрагидроиндолам. В качестве варианта метода использовано вначале ацилирование дигидрорезорцинов, а затем уже синтез Кнорра с применением нитрозомалонового эфира в качестве второго компонента. Совокупность указанных трех методов позволяет получить разнообразные 4-кетотетрагидроиндолы с заместителями в пиррольном кольце. При использовании 4-алкил- или 4-арилдигидрорезорцинов направление циклизации зависит как от пути синтеза, так и от характера заместителя,



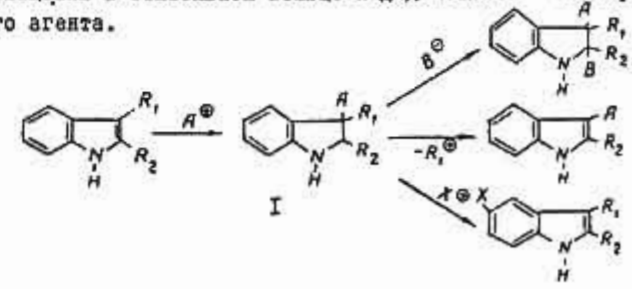
что доказано ароматизацией до соответствующих 5- или 7-замещенных индолов, а также изучением ЯМР- и масс-спектров полученных 4-кетотетрагидроиндолов.

Дегидрирование 4-кетотетрагидроиндолов обычно идет с дегидратацией, то есть с потерей функциональной группы, но при использовании палладия на угле удается получать с хорошими выходами соответствующие 4-оксиндолы. Превращение кетотетрагидроиндолов в оксимы и последующая ароматизация оказались препаративно удобным путем для синтеза 4-аминоиндолов.

## ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В ИНДОЛЬНОМ ЯДРЕ

А.Н.Кост, Л.Г.Юдин, В.А.Будылин, В.И. Шинкин
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

При действии электрофильного агента на молекулу индольного соединения возможно электрофильное присоединение по двойной связи ($C_2$ – $C_3$) или прямое электрофильное замещение. Последнее для разных структур и в различных условиях протекает в положении 1,2,3,4,5 или 6. На основании исследования реакций электрофильного замещения (нитрование, галоидирование, сульфирование и дейтерирование), расчетов по ЛКАО МО (общие заряды, плотность на граничных орбиталях и энергий катионной локализации) индолов и их протонированных форм, а также литературных данных установлено, что в сильных кислотах первичным процессом является протонирование в положение 3. Образующийся катион (I) может присоединять нуклеофильную частицу (димеризация, бромирование по связи $C_2$ – $C_3$), отщепить радикал $R_1$ (электрофильное замещение Н-атома или другой группы в положении 3) либо подвергнуться электрофильному замещению в бензольном кольце под действием электрофильного агента.



Если электрофильной атаке подвергается непротонированная молекула, то для 2,3-дизамещенных индолов возможно замещение в 3-, 4- или 6- положения (при наличии акцепторных заместителей) или присоединение реагента по $C_2 - C_3$ связи(при наличии донорных заместителей). Для индолов, имеющих акцепторные заместители, соотношение 3-, 4- и 6- изомеров зависит от структуры индола, среды и атакующего агента. Направление электрофильного замещения коррелируется с электронной плотностью на граничной орбитали.

## ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОЛИАЛКИЛИРОВАННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-$\beta$-КАРБОЛИНОВ

Н.Ф.Кучерова, Л.Н.Новикова, Л.Д.Силенко, В.А.Загоревский
(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Ранее нами было показано, что при восстановлении 2,2,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-$\beta$-карболина реакция протекает главным образом с расщеплением пиперидинового кольца и приводит к незамещенному в положении три индолину, относящемуся к классу 2,3-дигидро-$\alpha$-триптаминов.В продолжении этой работы мы изучили восстановление ряда других полиалкилированных тетрагидро-$\beta$-карболинов: 2,2-диметил-,4,4-диметил-, 4-фенил-2,2-диметил-,2,2,3,4,4-пентаметил-,2,2,4,4,6-пентаметил- и 2,2,4,4,9-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидро-$\beta$-карболина. Эти исследования были предприняты нами с целью выяснения влияния структурных факторов (замещения при индольном и пиперидиновом атомах азота, в бензольном кольце, а также степени разветвления во втором и четвертом положениях) на направление восстановления.

Химическими методами и с помощью ИК- и ПМР-спектров строго доказано строение веществ, получающихся в результате восстановления. Установлена специфичность направлений восстановления в зависимости от строения тетрагидро-$\beta$-карболинов.

Разработан новый метод синтеза алкилзамещенных тетрагидро-$\beta$-карболинов на основе циклодегидратации 2-(2-аминоизобутил)-индола и 2-(2-аминоэтил)-индола с различными альдегидами и кетонами.

Изучена фармакологическая активность некоторых новых синтезированных производных $\alpha$-триптамина.



## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 9-ПИРИДИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-$\beta$-КАРБОЛИНА

А.Н.Кост, К.С.Шадурский, Е.В.Виноградова, Ф.А.Трофимов, Т.Ю.Ильченок, Б.Г.Верховский
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова; Институт медицинской радиологии АМН СССР)

Производные тетрагидро-$\beta$-карболина обладают широким спектром фармакологического действия. В этом классе обнаружены соединения, обладающие антигистаминным, антианафилактическим, антисеротонинным, противовоспалительным, гипотензивным, местнообезболивающим, М-холиноблокирующим и другими свойствами.

Синтез исследуемых соединений осуществлялся, исходя из 1-алкилпиперидонов-4 и 2-метил-5 (N-амино-2-фениламиноэтил)-пиридина в качестве гидразинной компоненты. Реакцией Фишера была показана возможность синтеза 9-пиридилэтил-1,2,3,4-тетрагидро-$\beta$-карболинов. С целью установления влияния строения пиридилэтильного остатка на фармакологическую активность изучена реакция прямого пиридилэтилирования тетрагидро-$\beta$-карболинов 2- и 4-винилпиридинами под действием металлического натрия. При этом оказалось, что присоединение 2- или 4-винилпиридина по NH-группе легко протекает лишь для карболинов, не имеющих алкильные группы в положении 6. Синтезировано более 30 соединений.

Для проявления антигистаминной активности производных $\beta$-карболина имеют большое значение радикалы в положениях 3,6 и 9. Отсутствие заместителя в девятом положении ведет к резкому снижению антигистаминной активности. Наиболее активными оказались соединения с углеродной цепочкой в третьем положении и заместителем в девятом положении. При увеличении количества углеродных атомов у заместителя в третьем положении антигистаминная активность снижалась. Соединения с метоксигруппой в шестом положении оказались менее активными, чем их аналоги с метильным радикалом. Антисеротонинные и противовоспалительные свойства этих соединений совпадают с их антигистаминной активностью.

Токсичность производных $\beta$-карболина резко повышалась

с увеличением длины углеродной цепочки в третьем положении и снижалась при введении метильной к, особенно, метоксигруппы в шестом положении. Производные 9-пиридил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина обладают М-холинолитическими свойствами, которые связаны главным образом с заместителем в третьем положении и не зависят от радикала в шестом положении. Наиболее сильным М-холинолитическим действием обладали соединения, содержащие в третьем положении короткую углеродную цепочку.

Исследуемые соединения обладают свойством предупреждать анафилактический шок, понижать кровяное давление, оказывать местное обезболивающее действие, однако зависимость этих эффектов от химического строения более сложная.

## ДИЙОДМЕТИЛАТ БРЕВИКОЛЛИНА – НОВЫЙ КУРАРЕПОДОБНЫЙ ВЕЩЕСТВО КОНКУРЕНТНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Ю.Л.Матковский

(Кишиневский государственный медицинский институт)

Дийодметилат бревиколлина обладает двумя четвертичными атомами азота, разделенными тремя углеродными атомами. Это составляет расстояние, равное приблизительно 4,5 Å .

Поставлено три серии опытов – одна на кроликах и две на белых мышах. Всего использован 21 кролик, в основном самцы, средним весом 2,8 [2,0-3,4] кг и 126 мышей обоего пола средним весом 20,5 [18 – 28] г.

В первой серии опытов курареподобное действие препарата изучалось на кроликах по симптому склонения головы [*head – drop method*]. 1%-ный раствор препарата вводился в краевую вену уха с постоянной скоростью (0,1 мл за 15 секунд). В момент опускания головы введение прекращалось, и отмечалось количество введенного раствора, а также доза препарата в мг/кг. Она оказалась равной 2,8 мг/кг (или 1,51 мг/кг по катиону). Во второй серии опытов (60 мышей) определялась средняя эффективная доза по симптому падения мышей с сетки, наклоненной к горизонту на 60°. Препарат вводился внутрибрюшинно в виде 0,1%-ного раствора. В третьей серии (66 мышей) установлена средняя смертельная доза препарата при внутрибрюшинном введении 0,1%-ного раствора. Данные обработаны статистически по методу *Miller* и *Tainter*. Смерть наступала от паралича дыхательной мускулатуры.

Получены следующие величины: $DL_{50}$ = 7,35 ± 0,34 мг/кг (или 3,97 мг/кг по катиону) и $DL_{95}$ = 15,0 ± 0,82 мг/кг (или 8,1 мг/кг по катиону). Следовательно, препарат обладает широтой курареподобного действия 15,0 : 7,35 = 2,04.

Прозерин снимает курареподобный эффект дийодметилата бревиколлина, что дает нам право отнести его к курареподобным веществам конкурентного типа действия.

Полагаем, что курареподобная активность дийодметилата бревиколлина объясняется в значительной мере близостью его химического строения с никотином.



## ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА, ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Ю.Ю.Машковский, З.А.Ланский

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе, Москва)

Изучено влияние серотонина, 5-окситриптофана, триптамина, мексамина, мелатонина и индопана на некоторые показатели мозгового кровообращения. Опыты проведены на 150 нарко-тизированных уретаном кошках. Объемную скорость кровотока в тканях мозга определяли термоэлектрическим методом, напряжение кислорода [$pO_2$] – полярографическим методом. Тонус мозговых сосудов изучали посредством перфузионной техники.

Системное артериальное давление (АД) записывали из бедренной артерии с помощью ртутного манометра.

Установлено, что серотонин и мексамин вызывают повышение тонуса мозговых сосудов, понижение кровотока и $pO_2$ в тканях мозга. АД под влиянием серотонина и мексамина понижалось.

"М"-антагонисты серотонина (атропин, морфин) уменьшали гипотензивный эффект серотонина, но не изменяли его влияния на тонус мозговых сосудов. "Д"-Антагонист серотонина дигидроэрготамин, обладающий адреналитической активностью, блокировал влияние серотонина на тонус мозговых сосудов и уменьшал реакцию системного АД.

5-Окситриптофан и триптамин вызывают уменьшение тону-

са мозговых сосудов, объемной скорости кровотока и $pO_2$ в тканях мозга и понижение АД.

Индопан повышал системное АД, увеличивал объемную скорость кровотока и $pO_2$ в тканях мозга. В половине случаев повышение объемной скорости кровотока и $pO_2$ сменялось длительным их понижением. Изменения тонуса мозговых сосудов были непостоянными.

Мелатонин оказывал слабое влияние на мозговое кровообращение.

## АНТИСЕРОТОНИНОВЫЕ СВОЙСТВА В РЯДУ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

М.Н.Пиденич, З.П.Сенова, Н.Ф.Кучерова, Л.А.Аксанова, Л.М.Маркова

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР,Москва)

В поисках антагонистов серотонина были синтезированы производные 2,3-диалкилиндола, тетрагидрокарбазола, тетрагидро-$\beta$-карболина, тетрагидротиопирано индола.

Поскольку серотонинореактивные структуры различных тканей значительно отличаются друг от друга по чувствительности к блокирующим агентам, антисеротониновые свойства полученных соединений изучались на нескольких моделях. Серотонинореактивные структуры гладких мышц (Д рецепторы) исследовались на изолированной матке крысы и бронхах наркотизированных кошек. Серотонинореактивные структуры рефлексогенных зон изучали у кошек на примере эффекта Бецольд-Ярина, серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев - на М рецепторах кишки морской свинки и верхнем шейном ганглии кошки.

Проведенные исследования показали, что диметиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидротиопирано [4,3-в] индол-8-карбоновой кислоты, названный нами типиндолом, обладает слабым Д и М антисеротониновым действием. Его $pA_2$ на матке крысы составляет 5,26, на целой кошке он блокирует Д и М структуры в дозе 5 мг/кг. В меньших дозах (0,2 - 0,5 мг/кг) типиндол конкурентно угнетает рефлекторные реакции на серотонин. Замена аминоэфирной группировки в 8-м положении тиопираноиндола на



аминогруппу снижает антисеротониновые свойства в отношении структур гладких мышц и особенно в отношении рефлексогенных зон. Переход от системы тиопираноиндола и тетрагидрокарболина к производным 2,3-диалкилиндола усиливает Д антисеротониновые свойства. Замещение водорода при индольном азоте на бензильную и метиламиноэтильную группы резко снижает способность угнетать рефлекторные реакции на серотонин. В результате проведенных поисков были получены два препарата (К-28I и АЛА-306), обладающие сильной антисеротониновой активностью Д типа. Их антисеротониновые свойства проявляются на изолированных органах, начиная с концентраций $I \cdot 10^{-10}$ - $1 \cdot 10^{-11}$, $pA_2$ для К-28I=7,18, для АЛА-306=7,56, $pA_2$ для 5D-25, по литературным данным, составляет 7,5 - 8,5. В отношении рефлекторных реакций на серотонин АЛА-306 и К-28I уступает типиндолу.

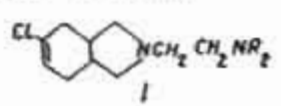
## СИНТЕЗ ОСНОВАНИЙ ИЗОИНДОЛИНОВОГО РЯДА. НОВАЯ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ИЗОИНДОЛИНО [5,4-в] ИНДОЛА

А.Г.Рашидян, Г.Т.Татевосян

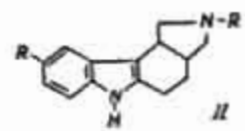
(Институт тонкой органической химии АН АрмССР,Ереван)

В работе ставилась задача использования продукта многотоннажного производства - хлоропрена для получения соединений, пригодных в качестве антигипертензивных агентов. Путем диеновой конденсации хлоропрена с малеиновым ангидридом и последующих превращений синтезированы диамины изоиндолинового ряда общей формулы (I).

Сернокислотным гидролизом полученных из хлоропрена хлорсодержащих тетрагидрофталимидов и последующей конденсацией аминокетонов с фенилгидразином и его п-хлорокси-производным синтезированы соединения (II), являющиеся производными новой тетрациклической системы изоиндолино [5,4-в] индола; заместители $R$ в соединениях (II) являются кислород- и азотсодержащими остатками.



I



II

Исследованы фармакологические свойства четвертичных солей некоторых диаминов изоиндолинового ряда.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ НА КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ И ПМР-СПЕКТРЫ ИНДОЛ-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Р.С.Сагитуллин, В.И.Горбунов, Л.И.Алексеева, В.Н.Нейкер, А.Н.Кост
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Измерены $pK_a$ 26 индол-2-карбоновых кислот в 50%-ном этаноле и изучена зависимость констант ионизации этих кислот от концентрации спирта.

Сняты спектры ПМР индол-2-карбоновых кислот, и исследованы химсдвиги протонов индольного ядра и протона карбоксильной группы в зависимости от заместителей.

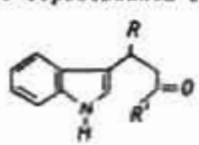
На основании данных $pK_a$ индол-2-карбоновых кислот изучена передача влияния заместителей как из бензольного, так и пиррольного колец на карбоксильную группу во втором положении индола.

## НОВЫЙ СИНТЕЗ 1,4-ЗАМЕЩЕННЫХ β-КАРБОЛИНОВ

А.А.Семенов, К.И.Кучкова
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

В продолжение исследований по изысканию новых методов синтеза производных индола разработан препаративный способ получения 1,4-дизамещенных β-карболинов.

В присутствии хлорной кислоты α,β-ненасыщенные кетоны присоединяют индол с образованием замещенных β-(3-индолил) кетонов:



Оксимы последних при действии пятихлористого фосфора



в нитробензоле превращается в 1-R'-4-R-3,4-дигидро-β-карболины. Если R'- ароматический радикал, то перегруппировка идет с миграцией арильной группы и дает ариламиды β-R-β (3-индолил) пропиновых кислот, которые легко омыляются в соответствующие кислоты. 3,4-Дигидро-β-карболины, получаемые в результате перегруппировки и циклизации, могут быть гладко дегидрированы в полностью ароматические вещества с использованием усовершенствованной методики или восстановлены до неустойчивых тетрагидро-β-карболинов с помощью боргидрида натрия.

## СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИНДОЛО [5,6-е] ПИРАЗИНОВ

А.П.Терентьев, Е.Н.Виноградова, В.П.Четвериков
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Нитрованием 6-нитро-1-ацетилиндолина в уксусном ангидриде концентрированной азотной кислотой получен 5,6-динитро-1-ацетилиндолин, восстановление которого гидразин-гидратом в присутствии каталитических количеств никеля Ренея в спиртовой среде приводит к 5,6-диамино-1-ацетилиндолину.

Взаимодействие 5,6-диамино-1-ацетилиндолина с α-дикетонами приводит к образованию 1-ацетилиндолино [5,6-е]-пиразинов, которые в условиях щелочного гидролиза дают индолино-[5,6-е] пиразины.

Показана возможность превращения индолино [5,6-е] пиразинов в соответствующие индоло [5,6-е] пиразины каталитическим дегидрированием с помощью палладиевой черни в о-ксилоле.

## НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЦИКЛОАЛКАНО-2,3-ПИРРОЛИДИНОВ

А.П.Терентьев, М.А.Володина, Г.В.Кирюшкина
(Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова)

Гидроаминированием некоторых 2-(β-окси [или галоид]-этил)-циклоалканонов формамидом и его N-замещенными производными синтезирован ряд бициклических пирролидиновых осно-

ваний (циклоалкано-2,3-пирролидинов).

Отмечен факт стерической направленности реакции Лейкарта.

Все полученные циклоалкано-2,3-пирролидины были разделены с помощью препаративной хроматографии на окиси алюминия на диастереомеры, при этом произведена количественная оценка соотношения изомеров. На основании полученных результатов показано, что гидроаминирование 2-(β-оксиэтил)-циклопентанона (или соответствующего галоидкетона) различными *N*-замещенными формамида приводит к получению преимущественно транс-бициклических пирролидинов. В случае гидроаминирования 2-(β-окси [галоид]-этил)-циклогексанона отмечено предпочтительное образование цис-пергидроиндолов.

## СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА БРЕВИКОЛЛИНА

А.В.Терентьева, Г.Э.Лазурьевский, П.А.Вембо
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

На основе анализа масс-спектров и спектра ПМР бревиколлина и некоторых его производных подтверждена ранее предложенная структура алкалоида.

Сопоставление молекулярных вращений бревиколлина и α-никотина, их солей и иодметилатов позволило высказать предположение о сходстве конфигурации асимметрического центра.

Реакцией с бензоилхлоридом осуществлено размыкание пирролидинового кольца бревиколлина и дальнейший переход к дигидробревиколлину, идентичному с одним из побочных алкалоидов осоки парвской.

Синтезированы *N*-алкильные и *N*-алкиламинные производные бревиколлина для клинических испытаний.

## О ПОБОЧНЫХ АЛКАЛОИДАХ ОСОКИ ПАРВСКОЙ

И.В.Терентьева, Т.И.Ширяева, А.Ф.Шолль
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР, Кишинев)

Главным по содержанию спутником бревиколлина является бревикарин, предоставляющий по суммарному составу дигидробревиколлин. Исследованы масс-спектр алкалоида и спектр ПМР. Подробно изучены продукты исчерпывающего алкилирования и гофмановский распад спиртов метилированного производного. Высказана вероятная структурная формула бревикарина.

Испробовано несколько вариантов разделения побочных алкалоидов осоки парвской.

## КОНДЕНСАЦИЯ П-ХИНОНОВ С ИМИНАМИ ЭФИРА АЦЕТОНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ф.А.Трофимов, Э.Л.Ноздрич, А.Н.Гринев, Б.И.Шведов
(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе; Институт медицинской радиологии АМН СССР, Москва)

Среди производных индола обнаружено большое число соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Ряд биологически активных веществ удалось получить конденсацией хинонов с иминами различных β-дикетонов. С этой целью мы изучили конденсацию п-бензохинона и α-нафтохинона с иминами диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, которая приводит к образованию этиловых эфиров 1-алкил-3-карбэтокси-5-оксииндолил-2-уксусной кислоты и 1-алкил-3-карбэтокси-5-оксибензиндолил-2-уксусной кислоты. При метилировании диметилсульфатом последние были превращены в соответствующие 5-метоксипроизводные.

Полученные соединения легко омыляются водноспиртовой щелочью. Омыление при комнатной температуре приводит к смеси двух изомеров: этилового эфира 1-алкил-3-карбокси-5-метоксииндолил-2-уксусной кислоты и 1-алкил-3-карбэтокси-5-метоксииндолил-2-уксусной кислоты, разделить которую на этой стадии не удалось. После декарбоксилирования полученной смеси кислот и последующего хроматографического разделения на окиси алюминия были выделены соответственно этиловые эфиры 1-алкил-5-метоксииндолил-2-уксусной кислоты и 1-алкил-2-метил-5-метоксииндолил-3-карбоновой кислоты.

1-Этил-3-карбокси-5-метоксииндолил-2-уксусная кислота, полученная щелочным гидролизом при нагревании из соответствующего диэфира, действием хлористого ацетила была превращена

в ангидрид, из которого при действии аммиака был получен амид 1-этил-3-карбокси-5-метоксиндолил-2-уксусной кислоты. При попытках получить амид-1-алкил-3-карбокси-5-метоксиндолил-2-уксусной кислоты действием мочевины были выделены лишь продукты полного декарбоксилирования - 1,2-диалкил-5-метоксииндолы.

Как показали фармакологические исследования, некоторые из соединений этой группы обладают гипотензивным действием.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ГОМОЛОГОВ ТРИПТАМИНА

Т.Н.Трубицына, М.Д.Машковский

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С.Орджоникидзе, Москва)

Проведено сравнительное исследование гомологов триптамина, отличающихся длиной боковой цепи - (хлоргидраты $\beta$-3-индолил-пропиламина (I) и $\beta$-3-индолилбутиламина (II)) и их аналогов, содержащих метильные заместители при атоме азота боковой цепи - (хлоргидраты N,N-диметил-$\beta$-3-индолилпропиламина (III) и N,N-диметил-$\beta$-3-индолилбутиламина (IV)).

Установлено, что удлинение боковой цепи молекулы триптамина на одну метиленовую группу уменьшает спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру изолированных органов (рог матки). Дальнейшее удлинение боковой цепи приводит к возникновению стимулирующей активности.

Введение двух метильных заместителей при атоме азота боковой цепи изученных гомологов триптамина приводит к появлению антитриптаминовой и антисеротониновой активности, причем пропиловый гомолог (препарат III) в этом отношении более активен.

Умеренная антисеротониновая и антитриптаминовая активность обнаружена также в опытах на целых животных (опыты с диареей у мышей, вызванной 5-окситриптофаном, антагонизм с судорожным действием триптамина у крыс).

С увеличением длины боковой цепи триптамина гипертензивная реакция и сосудосуживающее действие ослабевают (препарат I); дальнейшее удлинение боковой цепи (препарат II) приводит к появлению гипотензивной реакции препарата. У диметилированных гомологов (III,IV) обнаруживается гипотензивное действие.

Изученные гомологи триптамина, за исключением препарата II, вызывают сходные изменения в поведении животных (мыши, крысы, кролики, кошки): общее двигательное возбуждение, тремор, а при введении высоких доз - выраженные клонические судороги. Наиболее активен препарат III: у кроликов в дозах 5 - 10 мг/кг он вызывает выраженный гипертермический эффект, что характерно для некоторых галлюциногенных препаратов.

Препарат II вызывает у животных состояние общего угнетения.

Для уточнения механизма центрального действия препаратов исследовалось их взаимодействие с различными фармакологическими анализаторами (апоморфином, 5-окситриптофаном, триптамином).



## Т-СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ КРОЛИКА

И.Б.Федорова

(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

Ранее было показано, что рефлексы на серотонин с рецепторов сердечно-легочной рефлексогенной зоны не угнетаются производными лизергиновой кислоты, анальгетиками группы морфина и другими антагонистами, блокирующими Д-серотониновые структуры гладких мышц и М-структуры вегетативных ганглиев. Синтезированный в нашем институте Н.Ф.Кучеровой антагонист серотонина типиндол (диметиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидротиопирано [4,5-в] индол-8-карбоновой кислоты) в дозах 0,2 - 0,5 мг/кг при внутривенном введении избирательно блокирует у кошек рефлексы с сердца и легких на серотонин. Антагонизм носит конкурентный характер. Серотонинореактивные структуры, чувствительные к типиндолу, но обладающие большой резистентностью к блокаторам Д и М типа, были выделены под названием Т-серотонинореактивные структуры.

Дальнейшие исследования дают основание полагать, что структуры Т типа характерны не только для сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Так, было показано, что типиндол в концентрациях $4 \cdot 10^{-7}$ - $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл избирательно угнетает инотропную реакцию на серотонин изолированного предсердия кролика. Морфин угнетает тот же эффект серотонина в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ - $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл, типичные М структуры блокируются морфином в концентрациях $1 \cdot 10^{-10}$ - $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл. По данным Тренделенбурга (1963), *LSD* -25 не оказывает на изолированное предсердие кролика специфического блокирующего действия. Ряд фактов дает основание предполагать, что инотропный эффект изолированного предсердия кролика на серотонин обусловлен возбуждением его симпатических нервов.

## МАСС-СПЕКТРЫ И СТРОЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Р.А.Хмельницкий, Ю.И.Грандберг, Н.А.Полякова, В.А.Высоцкий
(Всесоюзный научно-исследовательский институт по переработке нефти; Сельскохозяйственная академия им. К.А.Тимирязева, Москва)

Исследованы масс-спектры триптамина, 2-метил-, 5-метил- и 7-метилтриптаминов, 2,5- и 2,7-диметилтриптаминов, 5-метокси- и 7-метокси-2-метилтриптаминов.

Рассмотрены основные пути распада исследуемых молекул при диссоциативной ионизации, и предложен механизм образования основных ионов в масс-спектрах. Отмечено влияние энергии ионизирующих электронов на соотношение вероятности протекания конкурирующих процессов образования некоторых ионов.

Сделаны выводы о возможности использования масс-спектрометрии для идентификации исследуемых соединений.

Работа проводилась на масс-спектрометре МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 50,30,20 и 15 эв, температуре ионного источника и системы напуска 250°, токе эмиссии 1,5 мА.



## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 1,2,3,4,5,6-ГЕКСАГИДРОАЗЕПИНО [4,5-в] ИНДОЛОВ И 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО [3,4-в] ИНДОЛОВ

Н.М.Шаркова, Н.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский
(Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, Москва)

В продолжение систематических исследований по синтезу различных конденсированных систем индола представляло интерес осуществить синтез гетероциклических систем гексагидроазепиноиндола и пирролоиндола, в частности, в связи с тем, что подобные гетероциклические системы входят в структуру молекулы ряда алкалоидов (ибога, эзерин). Изучение пути синтеза этих индолов на основе конденсации Фишера с несимметричными гетероциклическими кетонами позволяло, кроме того, накопить новый экспериментальный материал для выяснения зависимости направления циклизации от структурных особенностей кетона.

Исходя из 1-метил-1-азациклогептанона-4, полученного расширением цикла 1-метилпиперидона-4 действием диазометана, и ряда гидразинов, синтезированы 3-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино [4,5-в] индолы.

Показано, что во всех случаях реакция протекает с образованием одного из двух возможных изомеров. Строение полученных соединений доказано изучением спектров ПМР, а также химическим путем. Изучен ряд химических превращений синтезированных нами соединений.

Далее было изучено направление индолизации в случае других несимметрично построенных кетонов-пирролидонов-3. Подробно исследованы условия циклизации этих кетонов с различными арилгидразинами. Тщательный подбор условий реакции позволил осуществить синтез 1,2,3,4 -тетрагидропирроло [3,4-в] индолов.

Строение полученных пирролоиндолов как соединений, имеющих симметричное расположение атома азота пиррольного цикла по отношению к индольной системе, доказано изучением УФ-спектров, ПМР-спектров, а также рядом химических превращений.

Изучена фармакологическая активность ряда синтезированных соединений.

## СИНТЕЗ α-КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА И ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛА

В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В.Алексеев, А.Н.Гринев

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе,Москва)

Азосочетанием пиперидинового енамина циклогексанона и циклогептанона с солями арилдиазония получены моноарилгидразоны циклогексан- и циклогептандиона-1,2.

Для жирноароматических кетонов (ацетофенон, пропиофенон, бутирофенон и т.п.), для которых синтез енаминов затруднителен, соответствующие моноарилгидразоны получены путем предварительного формилирования указанных кетонов этилформиатом с последующим азосочетанием водного раствора натриевой соли формилкетона с солями арилдиазония.

Моноарилгидразоны арилалкандионов синтезированы с выходом 50-60%.

Циклизацией по Фишеру моноарилгидразоны были превращены в производные 1-кетотетрагидрокарбазола и 2-бензоил-3-метилиндола. Это первый случай синтеза производных α-бензоилиндола. Наиболее удобным циклизующим агентом в реакции Фишера оказалась 85%-ная муравьиная кислота. Не удалось осуществить циклизацию по Фишеру моноарилгидразонов фенилпропандиона-1,2 при использовании различных конденсирующих средств.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗИНО [1,2-а] ИНДОЛА

В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В. Алексеев, А.Н.Гринев

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе,Москва)

Натриевые производные α-карбонильных производных индола и 1-кето-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола легко вступают в реакцию с галоидными алкилами, содержащими различные функциональные группы. При этом получены замещенные по азоту производные индола и тетрагидрокарбазола.

*N*-Фенацильные производные 1-кетотетрагидрокарбазола



являются своеобразными гетероаналогами 1,3-дикетонов и при действии ацетата аммония в ледяной уксусной кислоте легко циклизуются с образованием производного новой гетероциклической системы 5-арил-1,10-триметиленпиразино [1,2-а] индола. При использовании дибутилацеталя бромуксусного альдегида получены дибутилацетали карбазолил- и индолил-*N*-уксусного альдегида, которые без выделения были превращены в соответствующие пиразиноиндолы. Восстановление пиразиноиндолов натрием в спирте приводит к тетрагидропиразиноиндолам.

## АЛКАЛОИДЫ ИЗ ЛИСТЬЕВ STRYCHNOS NUX VOMICA

Н.Нефтович, А.Дубравкова

(Химический институт Словацкой Академии наук,Братислава,ЧССР)

Было определено содержание алкалоидов в листьях молодых (примерно 6-месячных) растений Strychnos nux vomica. Общее содержание алкалоидов колебается в диапазоне от 7,5 до 7,8%, тогда как зрелые деревья и семена содержат около 2%. Противоточным распределением и адсорбционной хроматографией сырых алкалоидов, полученных из молодых листьев, изолированы, кроме стрихнина, бруцина, вомицина и новацина (*N*-метил-псевдо-бруцин), также индан (*N*-метил-псевдо-стрихнин), присутствие которого в этом растении было доказано впервые.

## СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 12в -МЕТИЛ (ФЕНИЛ)-1,2,3,4,6,7,12,12в -ОКТАГИДРОИНДОЛО [2,3-а] ХИНОЛИЗИНОВ

Р.Р.Степан, А.Г.Терзян, Г.Т.Татевосян

(Институт тонкой органической химии АН АрмССР, Ереван)

С целью получения новых соединений с возможной антигипертензивной и седативной активностью синтезированы индолохинолизидиновые основания общей формулы (I), содержащие ангулярную метильную и фенильную группу

Изучена стереохимия полученных соединений. Найдено, что основания (I) с R=H – $C_4H_9$, $R'$=H и $R''$=$CH_3$ в хлороформных растворах существуют преимущественно в транс-хинолизидиновой конформации с аксиальной метильной группой при C-12 и экваториальным заместителем R при C-3. Основания же с R=H – $C_4H_9$ и $R'$ = $R''$=$CH_3$ имеют цис-хинолизидиновую конформацию с экваториальной метильной группой при C-6 ($R'$); ангулярная метильная группа ($R''$) в этих основаниях экваториальна к кольцу C и аксиальна к кольцу D. Цис-хинолизидиновую конформацию имеют и основания (I) с ангулярной фенильной группой($R''$=$C_6H_5$).

Получены предварительные данные о фармакологических свойствах синтезированных соединений.

## МЕТОДЫ АНАЛИТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БРЕВИКОЛЛИНА

А.Ф.Шодль, М.П.Филиппов, И.В.Терентьева
(Институт химии Академии наук Молдавской ССР,Кишинев)

Ранее для определения количественного содержания суммы алкалоидов в ососке парвской использовался метод прямого титрования извлеченных оснований. Была показана также возможность анализа с помощью УФ-спектроскопии. Эти методы включены в технологический регламент получения бревиколлина. Однако они не вполне удовлетворяют требованиям контроля производства.

Применив ИК-спектрометрию, удалось получить более точные результаты количественного определения бревиколлина и основного его спутника – бревикарина в сумме оснований.

В результате определения относительных значений pKa бревиколлина и бревикарина в 66%-ном диметилформамиде обнаружено значительное различие в их основности, поэтому исследовалась применимость для анализа этих веществ в смесях и потенциометрического титрования. Из нескольких испробованных растворителей пригодными оказались ацетон или метилэтилкетон. В этих средах алкалоиды определяются с достаточной точностью



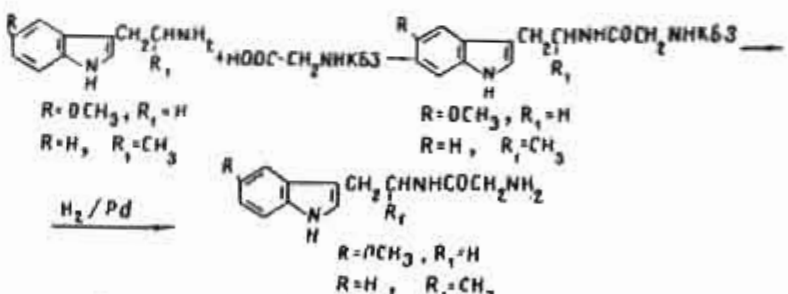
как в искусственных смесях, так и в технической сумме. Метод предлагается для контроля производства.

## АМИНОКИСЛОТНЫЕ И ПЕПТИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛЬНОГО РЯДА

Л.А.Щукина, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов
(Институт химии природных соединений АН СССР,Москва)

Настоящая работа является обзором ранее опубликованных материалов, целью которых было исследование и разработка методов получения аминокислотных и пептидных производных наиболее важных представителей биогенных аминов индольного ряда, таких как 5-метокситриптамин или $\alpha$-метилтриптамин, и изучение химических и биологических свойств этих соединений.

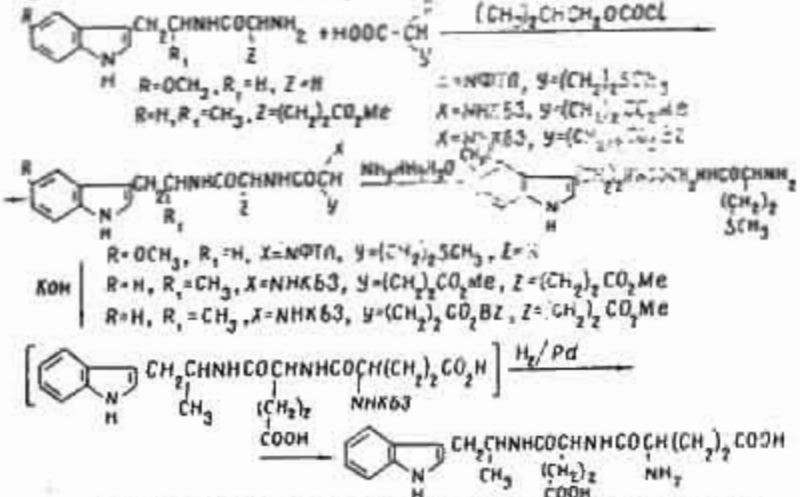
В результате исследований были разработаны условия введения остатков различных аминокислот, например глицина, в алифатическую аминогруппу 5-метокситриптамина и $\alpha$-метилтриптамина по следующей схеме:




При изучении четырех основных методов создания амидной связи между 5-метокситриптамином или $\alpha$-метилтриптамином и защищенными аминокислотами (азидного, метода п-нитрофениловых эфиров, дициклогексилкарбодиимидного и метода смешанных ангидридов), было установлено, что наиболее удобными методами для создания амидной связи являются: метод смешанных ангидридов и дициклогексилкарбодиимидный метод. Эти методы, в отличие от других, содержат минимальное число стадий. Реакция конденсации, проводимая этими методами, протекает значитель-

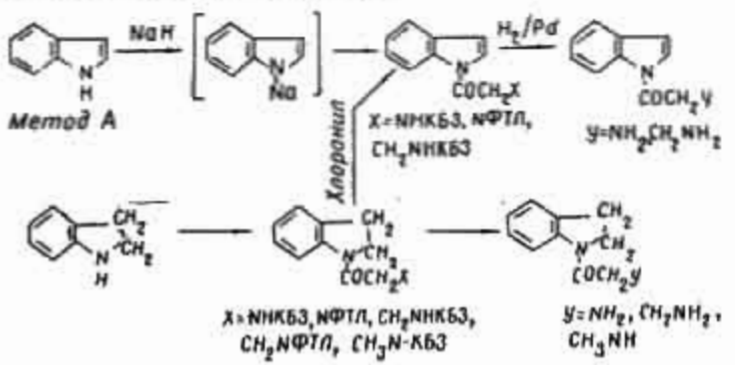
но быстрее, а выходы продуктов конденсации в большинстве случаев количественные.

Последующее получение пептидных производных 5-метокситриптамина или α-метилтриптамина осуществлялось также методом смешанных ангидридов с помощью изобутилового эфира хлоругольной кислоты по вышеприведенной схеме:



Следующей задачей исследований было изучение условий введения остатков некоторых аминокислот в первое положение индола и индолина, что открывает дальнейшие возможности для моделирования аминокислотных и пептидных производных в ряду индолалкиламинов.

В результате проведенных исследований были предложены два метода синтеза таких соединений:





В результате биологических исследований было установлено, что хотя ни одно из синтезированных соединений не превосходит по своей активности индолалкиламинов, действие аминокислотных и пептидных производных биогенных аминов в ряде случаев становится более специфичным.

## БРЕВИКОЛЛИН - ДЫХАТЕЛЬНЫЙ АНАЛЕПТИК

К.А.Матковский, В.Л.Гинавый
(Кишиневский государственный медицинский институт)

Хлоргидрат бревиколлина вызывает у человека и животных выраженное возбуждение дыхания (В.М.Чарнов, 1960). Мы поставили себе задачу выяснить механизм этого действия. Работа представляла для нас интерес еще и потому, что хлоргидрат бревиколлина оказался в 1,5 раза менее токсичным, чем хлоргидрат лобелина. Опыты по определению $ДЛ_{50}$ хлоргидрата бревиколлина (ХБ) и хлоргидрата лобелина (ХЛ) поставлены на 60 белых мышах обоего пола, средним весом 25,2 г. Препараты вводились внутрибрюшинно в 0,1%-ных водных растворах, и учитывалось количество погибших и выживших животных в течение одного часа после введения. Результаты обработаны статистически по методу *Miller* и *Tainter*. $ДЛ_{50}$ ХБ оказалась 90,0±3,61 мг/кг, а ХЛ - 61,0±2,45 мг/кг.

Действие ХБ на дыхание изучалось на 7 кошках весом 2,6 - 3,1 кг под уретан-нембуталовым наркозом и 9 белых крысах-самцах под хлоралгидратным наркозом (0,6 г/кг подкожно). Дыхание регистрировалось на кимографической ленте при помощи капсулы Марея, соединенной с трахеальной канюлей. Учитывались амплитуда и частота дыхательных движений до и после введения препарата внутривенно в 0,1%-ном водном растворе, а также продолжительность и характер его действия. Величина, выражающая произведение амплитуды и частоты дыхательных движений за определенный отрезок времени, называлась нами дыхательным индексом. В норме дыхательный индекс принимался равным 1. ХБ в дозе 0,01 мг/кг у кошек не вызывает никакого видимого эффекта на дыхание, а в дозе 0,025 мг/кг эффект незначителен. При введении ХБ в дозе 0,1 мг/кг дыхательный индекс равен

I,4, а I мг/кг - 2,4. У крыс введение ХБ в дозе I мг/кг повышает дыхательный индекс до I,3, 2 мг/кг - I,6 и 4 мг/кг - также I,6. Таким образом, крысы менее чувствительны к бревиколлину, чем кошки.

В действии ХБ на дыхание различаем 3 фазы: 1) кратковременной остановки; 2) резкого учащения; 3) умеренного учащения дыхания. Продолжительность этих фаз прямо пропорциональна введенной дозе препарата и в общей сложности составляет около 30 минут. Обращает на себя внимание тот факт, что бревиколлин действует в основном на частоту дыхательных движений, мало изменяя их амплитуду.

В классических опытах Геймакса было доказано, что дыхательные аналептики проявляют свое действие либо прямо на дыхательный центр, либо рефлекторно, путем возбуждения хеморецепторов каротидного клубочка. Для выяснения точки приложения действия бревиколлина было поставлено 4 опыта на кошках. 0,I%-ный раствор ХБ вводился в *a. carotis interna*, т.е. выше каротидного клубочка, и в *a. carotis communis*, т.е. ниже его. В первом случае бревиколлин не попадает в каротидный клубочек, но доходит до дыхательного центра. И все же изменений дыхания не наблюдается. Во втором случае, когда бревиколлин попадает в каротидный клубочек, наблюдается резкое возбуждение дыхания. Удаление клубочков устраняет этот эффект.

Нами поставлен еще один опыт на децеребрированной кошке с обнажением дна четвертого желудочка. Нанесение ХБ на ромбовидную ямку, т.е. прямо на область дыхательного центра, в 0,0I,0,I и I%-ных растворах приводит к небольшому угнетению дыхания.

Таким образом, хлоргидрат бревиколлина вызывает выраженное возбуждение дыхания главным образом за счет увеличения частоты дыхательных движений, и это возбуждение имеет рефлекторный характер - от хеморецепторов каротидного клубочка.

Хлоргидрат бревиколлина может быть использован в клинике в качестве дыхательного аналептика.

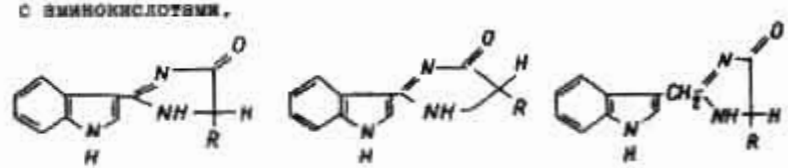


## 3-(2'-ИМИДАЗОЛИЛ)-ИНДОЛЫ И 3-(2'-ГИДРОПИРИМИДИЛ)-ИНДОЛЫ

Н.А.Коган, Н.А.Вельдман
(Ленинградский химико-фармацевтический институт)

С целью изучения реакционной способности иминоэфиров индолил-3-уксусной и индолил-3-карбоновой кислот изучена их реакция с $\alpha$- и $\beta$-аминокислотами, приводящая к образованию амидинокислот, последующая циклизация которых приводила к образованию продуктов (I) и (II).

Циклические производные индолил-3-ацетамидиновой структуры (III) оказались малоустойчивыми веществами, склонными к окислению. Установлено, что реакции упомянутых иминоэфиров с антраниловой кислотой протекают по-разному. Показан ряд предположений о механизме взаимодействия иминоэфиров с аминокислотами.



*I* *II* *III*

## СИНТЕЗ 4,5,6,7-ТЕТРАФТОРИНДОЛА

В.А.Бархан, В.Н.Петров, Г.Д.Петрова, Г.И.Савченко,
Г.С.Цеголева, Г.Г.Якобсон
(Институт органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР)

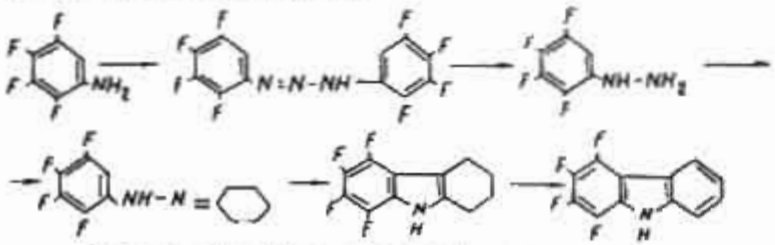
В настоящее время некоторыми из нас осуществлен синтез ряда полифторбензогетероциклических систем с помощью реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора, находящегося в орто-положении к боковой цепи. Полученные гетероциклические системы обладают рядом особенностей химического поведения по сравнению с их нефторированными аналогами и, кроме того, могут оказаться интересными по своей физиологической активности. Продолжая работу по получению новых бензогетероциклов, мы синтезировали ранее неизвестный 4,5,6,

7-тетрафториндол двумя способами и изучили некоторые его реакции.

## ПОЛИФТОРИРОВАННЫЕ ГИДРАЗОНЫ В РЕАКЦИИ ФИШЕРА

Т.Д.Петрова, Б.П.Мамаев, Г.Г.Якобсон
(Институт органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР)

Синтез индольной системы из арилгидразонов по реакции Фишера является одним из важнейших путей получения производных индола. Однако в литературе нет сведений о проведении этой реакции с полифторированными соединениями. Нами установлена возможность образования полифторированной индольной системы по Фишеру на примере получения тетрафтортетрагидрокарбазола (выход 50%) циклизацией тетрафторфенилгидразона циклогексанона действием концентрированной соляной кислоты. Синтез осуществлен по схеме:



Строение полученного тетрафтортетрагидрокарбазола подтверждается спектральными данными и превращением его в тетрафторкарбазол. Изучается возможность получения полифторированных производных индола при взаимодействии тетрафторфенилгидразина с карбонильными соединениями ароматического и алифатического рядов.

## О ПРИМЕНЕНИИ БРЕВИКОЛЛИНА В ВЕТЕРИНАРИИ

М.Г.Сазонов, Л.В.Сазонова, А.Д. Каут
(Молдавский научно-исследовательский институт животноводства и ветеринарии, Кишинев)

В ветеринарной практике часто отмечается нарушение сократительной деятельности матки коров, вследствие чего наблюдаются патологические роды, задержки последа, атонии и субинволюция матки и эндометриты.

Для лечения этого патологического состояния предложен ряд фармакологических препаратов, в том числе и препарат бревиколлин.

Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что бревиколлин:

1. Вызывает усиление сократительной деятельности изолированных отрезков матки коров в концентрации от 1:5000000 до 1:100000. Большие концентрации (1:40000 и выше) угнетают сокращения отрезков матки.

2. Изменение сократительной деятельности изолированных отрезков матки зависит не только от степени концентрации препарата, но и от стадии полового цикла.

3. Усиливает сократительную деятельность матки коров у здоровых коров и восстанавливает нарушенную сократительную функцию у больных.

4. Оптимальной терапевтической дозой бревиколлина является доза 0,8 мг/кг живого веса, вводимая в виде 1-2%-ного водного раствора подкожно или внутримышечно.

5. Препарат бревиколлин может быть рекомендован для практического применения наравне с существующими маточными средствами.

## ПРОТИВОСЕРОТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ ИНДОЛА

Н.И.Андреева
(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе, Москва)

Нами изучены противосеротониновые и противогистаминные свойства 13 производных 1-кетотетрагидрокарбазола и 5 производных 1,10-триметиленпиразино- и 1,10-триметиленпиперазиноиндола, синтезированных во ВНИХФИ.

Изучение противосеротониновой активности соединений проводилось по следующим показателям: по влиянию препаратов на спазмогенное действие серотонина на изолированные органы, на вызываемый серотонином отек лапы у крыс, на диарею, возникающую у мышей под влиянием 5-окситриптофана.

Наряду с этим исследовалось также противогистаминное действие соединений. Изучение проводилось на изолированных органах по влиянию препаратов на спазмогенное действие гистамина, на наркотизированных кошках - по влиянию на гипотензивный эффект гистамина, на морских свинках - по способности препаратов защищать животных от гибели при затравке их в камере аэрозолем гистамина, а также по способности предупреждать офтальмореакцию в ответ на закапывание в конъюнктивальный мешок глаза 2%-ного раствора гистамина.

Установлено, что производные 1-кетотетрагидрокарбазола оказывают выраженное в той или иной степени противосеротониновое и противогистаминное действие. Производные 1,10-триметиленпиразино- и 1,10-триметиленпиперазиноиндола обладают противосеротониновой активностью. Выраженного противогистаминного действия эти соединения не оказывают. В ряду производных 1-кетотетрагидрокарбазола в опытах на изолированных органах отмечена четкая зависимость противосеротониновой и противогистаминной активности от химического строения соединений. В исследованном ряду производных 1,10-триметиленпиразиноиндола такой зависимости отметить не удалось.

## ИЗУЧЕНИЕ ИОНИЗАЦИИ ИНДОЛА И КАРБАЗОЛОВ ПО ТИПУ КИСЛОТ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ

В.П.Лопатинский, И.П.Керебцов

(Томский политехнический институт им.С.М.Кирова)

Индикаторным методом изучены факторы, определяющие протоноакцепторную способность (выраженную в виде функции H-Гаммета) систем, состоящих из смесей протоноакцепторных растворителей (кетоны, амиды, амины) с донорами протона (метанол, вода) в присутствии щелочей.

Найдено, что величина H-систем линейно зависит от количества протоноакцепторного растворителя в системе и его способности к образованию водородной связи с донором протона.

Найдены условия, позволяющие наблюдать ионизацию некоторых N-H кислот и определять их термодинамическую кислотность.

Показано, что по степени возрастания кислотности в диметилформамиде можно составить ряд: дифениламин < индол (pKa 17,55) < карбазол (pKa 16,84) < 3-хлоркарбазол



(pKa 15,71) < 3,6-дихлоркарбазол. В ацетоне сохраняется та же последовательность в кислотности изученных кислот.

Существует соответствие между термодинамической кислотностью и каталитической активностью, а также между кислотностью и реакционной способностью, например, в катализируемой щелочами реакции присоединения к окиси этилена N-H кислот.

## О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА НА ОБМЕН ТРИПТОФАНА В РАСТЕНИЯХ

К.Б.Холодковская, М.Н.Преображенская, Н.Н.Суворов

(Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им.С.Орджоникидзе, Москва; Актюбинский сельскохозяйственный институт)

Обмен триптофана в растениях изучен сравнительно мало. Поэтому целесообразно было проверить влияние некоторых биологически активных производных индола на этот обмен в проростках гороха и в ростках томатов. В качестве исследуемых веществ были взяты следующие индольные производные: 3-индолилуксусная кислота, 3-индолилэтиленгликоль, 3-оксиацетилиндол, серотонинсукцинат, триптамин, 3-глицероилиндол, 3-индолилпропионовая кислота, 3-индолилмолочная кислота и DL-триптофан. Эти вещества были взяты в виде водных растворов, а также в смеси со вторичным фосфатом аммония. После 48-часовой инфильтрации растений указанными растворами было обнаружено, что все индольные производные стимулируют биосинтез триптофана как в проростках гороха, так и в ростках томата.

Использованные индольные производные по своему влиянию на обмен триптофана располагаются в следующий ряд: в проростках гороха - 3-индолилэтиленгликоль < 3-индолилуксусная кислота < серотонинсукцинат < 3-оксиацетилиндол < 3-индолилмолочная кислота < 3-индолилпропионовая кислота < 3-глицероилиндол < триптамин < DL-триптофан; в ростках томатов - 3-индолилэтиленгликоль < 3-глицероилиндол < 3-оксиацетилиндол < 3-индолилпропионовая кислота < серотонинсукцинат < триптамин < 3-индолилуксусная кислота < 3-индолилмолочная кислота < DL-триптофан. Добавление вторичного фосфата аммония в большинстве случаев снимает стимули-

рующее действие индольных производных на биосинтез триптофана за исключением 3-индолилэтиленгликоля, 3-глицероилиндола и 3-индолилмолочной кислоты для проростков гороха, а для ростков томата исключение составляют триптамин, серотонин-сукцинат и 3-индолилэтиленгликоль. Добавление вторичного фосфата аммония к этим веществам повышает их стимулирующее действие на содержание триптофана в исследуемых растениях.



## С О Д Е Р Ж А Н И Е


А.А.Аксанова, Н.Ф.Кучерова, Л.М.Шаркова, В.А.Загоревский. О направлении реакции циклизации арилгидразонов несимметричных гетероциклических оксосодержащих кетонов ..... 3

А.И.Бассева, И.Н.Пидевич, М.Ф.Вялых. Влияние серотонина на содержание АТФ, АДФ, окисленной и восстановленной форм НАД в мышце сердца ..... 4

В.З.Горкин, Л.В.Татьяненко, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов. Об избирательном торможении α-замещенными производными триптамина ферментативного дезаминирования серотонина ..... 5

И.И.Грандберг, Т.А.Иванова, Н.И.Афонина, Т.И.Зуйкова, Н.Г.Ярышев, Н.М.Преображенский. Новый путь синтеза систем, содержащих скелет триптамина, гомотриптамина и аверина ..... 6

А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Е.К.Пешнева. Исследования в ряду производных 5-оксииндола ..... 7

А.Н.Гринев, В.И.Шведов, Ф.А.Трофимов, К.С.Надуровский, В.Н.Вирихин. Синтез и фармакологические исследования 1,2-диметил-3-карбэтокси-5-оксииндола, меченого $C^{14}$ 8

П.Г.Мереженко, Т.Г.Зайцева, Л.М.Морозовская, Н.Н.Суворов. О зависимости некоторых фармакологических свойств индольных производных от их химического строения..... 9

Ким Ха Ок, Г.А.Толстиков, М.П.Ириметов, М.Н.Горнев. Синтез индолополитерпенов ..... 10

М.Компиш, Э.Гроссманн, Н.В.Терентьева, Г.В.Лапурьевский. Биосинтез брезиколина ..... 11

М.Компиш, Т.Итицаки, М.Нема, Р.Й.Вайн. Кривые дисперсии оптического вращения оксииндольных алкалоидов.... 11

А.Н.Кост, Л.А.Самридова, Г.А.Голубева. Синтез 1-(аминоалкил)индолов из 1-арилпиразолидинов..... 12

А.Н.Кост, Л.Г.Третьякова. Синтез 4-окси- и 4-аминоиндолов ..... 12

А.Н.Кост, Л.Г.Один, В.А.Будылин, В.И.Минкин. Электрофильное замещение в индольном ядре ..... 13
В.Ф.Кучерова, К.Н.Новикова, И.Д.Силенко, В.А.Загоревский. Исследования в области полиалкилированных 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболинов ..... 14
А.Н.Кост, К.С.Шадурский, Е.В.Виноградова, Ф.А.Трофимов, Т.Ю.Ильюченок, В.Г.Верховский. Синтез и фармакологические свойства производных 9-пиридил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина..... 15
К.Л.Матковский. Диэтоэтилат бревиколлина - новое курареподобное вещество конкурентного типа действия..... 16
М.Д.Машковский, З.П.Ленский. Влияние серотонина, его предшественников и некоторых аналогов на мозговое кровообращение ..... 17
И.Н.Пидевич, З.П.Сенова, К.Ф.Кучерова, Л.А.Аксанова, Л.М.Шаркова. Антисеротониновые свойства в ряду некоторых новых производных индола ..... 18
Х.Г.Рашидин, Г.Т.Татевосян. Синтез оснований изоиндолинового ряда. Новая тетрациклическая система изоиндолино[5,4-в]индола ..... 19
Р.С.Сагитуллин, В.М.Горбунов, Л.М.Алексеева, Ю.Н.Шейнкер, А.Н.Кост. Исследование влияния заместителей на константы ионизации и ПМР-спектры индол-2-карбоновых кислот ..... 20
А.А.Семенов, К.И.Кучкова. Новый синтез 1,4-замещенных β-карболинов ..... 20
А.П.Терентьев, Е.В.Виноградова, В.П.Четвериков. Синтез новой гетероциклической системы индоло[5,6-е]пиразинов ..... 21
А.П.Терентьев, М.А.Володина, Г.В.Кириккина. Новый метод синтеза циклоалкано-2,3-пирролидинов..... 21
М.В.Терентьева, Г.В.Лазурьевский, П.А.Вембер. Строение и свойства бревиколлина ..... 22
М.В.Терентьева, Т.Н.Ширшова, А.Ф.Шолль. О побочных алкалоидах особи первой ..... 22



А.А.Трофимов, В.И.Поздрич, А.Н.Гринев, В.И.Шведов. Конденсация п-хинонов с иминами эфира ацетондикарбоновой кислоты ..... 23
Т.К.Трубицына, М.Д.Машковский. Фармакологические свойства некоторых гомологов триптамина ..... 24
И.Б.Федорова. Т-серотонинореактивные структуры кролика.. 25
Р.А.Хмельницкий, И.И.Грандберг, А.А.Поликова, В.И.Высоцкий. Масс-спектры и строение некоторых производных индола ..... 26
Н.М.Шаркова, Н.Ф.Кучерова, В.А.Загоревский. Синтез некоторых 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-в]индолов и 1,2,3,4-тетрагидропирроло[3,4-в]индолов..... 27
В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В.Алексеев, А.Н.Гринев. Синтез 4-карбонильных производных индола и тетрагидрокарбазола ..... 28
В.И.Шведов, Л.Б.Алтухова, В.В.Алексеев, А.Н.Гринев. Синтез производных пиразино[1,2-е]индола ..... 28
П.Шефчович, Л.Дубравкова. Алкалоиды из листьев Strychnos nux vomica..... 29
Ф.Р.Широни, А.Г.Тоган, Г.Т.Татевосян. Синтез замещенных 12в-метил(фенил)-1,2,3,4,6,7,12,12в-октагидроиндоло[2,3-а]хинолизинов ..... 29
А.Ф.Шолль, М.П.Филиппов, И.В.Терентьева. Методы аналитического определения бревиколлина ..... 30
Л.А.Шукина, Н.Н.Суворов, А.Д.Неклюдов. Аминокислотные и пептидные производные индольного ряда ..... 31
К.Л.Матковский, В.И.Гикавый. Бревиколлин - дыхательный аналептик ..... 33
Н.А.Коган, И.Х.Фельдман. 3-(2'-имидазолил)-индолы и 3-(2'-гидропиримидил)-индолы ..... 35
В.А.Бархаш, В.Н.Петров, Г.Д.Петрова, Г.И.Савченко, Г.С.Щеголева, Г.Г.Якобсон. Синтез 4,5,6,7-тетрафториндола ..... 35
Т.Д.Петрова, В.П.Мамаев, Г.Г.Якобсон. Полифторированные гидразоны в реакции Фишера ..... 36
М.Г.Сазонов, Л.В.Сазонова, А.Д.Каут. О применении бревиколлина в ветеринарии ..... 36
Н.И.Андреева. Противосеротониновая активность некоторых производных конденсированных систем, содержащих фрагмент индола ..... 37

В.П.Лопатинский, И.П.Жеребцов. Изучение моноазации индола и карбазолов по типу кислот в различных средах ..... 38
К.Б.Холодковская, Ш.Н.Преображенская, Н.Н.Суворов.О влиянии некоторых производных индола на обмен триптофана в растениях ..... 39

Тезисы докладов
II Всесоюзного коллоквиума
по химии индольных соединений

Редактор Н.З.Дмитренко

Корректор В.Л.Рыбак

Ротапринт АН МССР. Подписано в печать 10.УШ 1967 г. АБ08436. Формат бумаги 80х90 1/16. Печ.л.2,75. Уч.-изд.л. 2,15. Тираж 400 экз. Цена 15 коп. Заказ 141.